

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :

**2 782 642**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

①⑫ N° d'enregistrement national :

**98 10889**

①⑮ Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 33/04, A 61 P 29/00 // (A 61 K 33/04, 31:355,  
31:375, 33:30)

①⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

①⑫ Date de dépôt : 31.08.98.

①⑬ Priorité :

①⑭ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 03.03.00 Bulletin 00/09.

①⑮ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

①⑯ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

①⑰ Demandeur(s) : *FORCEVILLE XAVIER — FR.*

①⑱ Inventeur(s) : *FORCEVILLE XAVIER et VITOUX  
DOMINIQUE.*

①⑲ Titulaire(s) :

①⑳ Mandataire(s) : *CABINET HARLE ET PHELIP.*

①㉑ **UTILISATION DU SELENIUM POUR LE TRAITEMENT DE PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE  
REPONSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE (SIRS), ET COMPOSITION POUR LA MISE EN OEUVRE DU  
TRAITEMENT.**

①㉒ Utilisation d'une molécule contenant du sélénium,  
dans une quantité correspondant à une dose quotidienne  
d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, pour  
la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome  
de réponse inflammatoire systémique sévère ou de tout  
état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie  
inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sé-  
crétion de cytokines.

**FR 2 782 642 - A1**



La présente invention est relative à l'utilisation du sélénium pour le traitement de patients atteints d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

5 Elle est en outre relative à une composition pour la mise en oeuvre de ce traitement.

Le rôle du sélénium, en tant qu'oligo-élément intervenant dans de nombreuses réactions de l'organisme, est largement reconnu.

Ainsi, cet élément joue un rôle majeur dans le système antioxydant intracellulaire, en tant que composant de la glutathione peroxydase. De plus,  
10 le sélénium semble jouer un rôle direct dans la régulation du processus inflammatoire.

Depuis les années 1970, la déficience en sélénium a été associée avec des cardiomyopathies sévères, en particulier trouvées dans des populations vivant dans des régions de Chine déficientes en sélénium.  
15 L'efficacité du sélénite de sodium sous forme orale, aussi bien d'un point de vue prophylactique que curatif vis-à-vis de ces maladies a été décrite.

Le rôle du sélénium dans des situations de stress oxydatif intense a été montré.

**VITOUX et al.** (1996, Therapeutic Uses of trace elements, Neve et al.  
20 ed., Plenum Press, New York, 127-131) ont relevé que la concentration en sélénium plasmatique diminue de manière importante chez les patients admis dans des unités de soins intensifs présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Néanmoins, aucune indication n'est donnée quant à l'utilisation du  
25 sélénium pour traiter de tels patients.

**ZIMMERMANN et al.** (1997, Medizinische Klinik, 92, 3-4 suppl. III) ont décrits de manière peu précise les résultats d'une étude sur l'effet du sélénite de sodium chez les patients atteints du syndrome de la réponse inflammatoire systémique. Dans cette étude, les patients subissent tout  
30 d'abord une injection de 1 mg de sélénite de sodium soit 456 µg de sélénium atomique, puis reçoivent 1 mg de sélénite de sodium par jour soit 496 µg de sélénium atomique par jour, par perfusion. Le traitement dure vingt huit jours.

Néanmoins aucune indication n'est donnée quant à la pathologie des  
35 patients traités. Il est simplement indiqué que ce sont des patients atteints

de SIRS, dont certains avec une défaillance d'organe d'importance mal précisée. En outre, ZIMMERMANN et al. mentionnent que le groupe témoin présente une mortalité de 40%, ce qui est un chiffre important, au regard du type de patient traité. Ces chiffres sont donc peu crédibles et, de plus, sont discordants avec les autres données générales de cet article. Il n'était donc pas possible de déduire de cet article quelles pathologies pouvaient être traitées par le sélénium.

D'autres études décrivant l'effet du sélénium sur diverses pathologies ont été publiées. Ainsi l'article de YA-JUN HU et al. (1997, Biological Trace Element Research, 56, 331-341) décrit l'utilisation du sélénium pour réduire la toxicité d'un produit anticancéreux, le cisplatine, chez des patients cancéreux. Les patients sont traités par des kappa-sélénocarraghénites, à des doses de 4 mg par jour d'équivalent en sélénium.

Certaines de ces études présentent des résultats discordants et obtenus sur des bases expérimentales peu convaincantes.

Ainsi, l'homme du métier était confronté à un grand nombre de documents indiquant que le sélénium pouvait être utilisé dans diverses pathologies, sans pour autant avoir de réelles certitudes quant à l'effet de cet oligo-élément.

Or certaines pathologies relevant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont responsables d'une mortalité assez importante, principalement dans les unités de soins intensifs, et de défaillances viscérales sévères pouvant nécessiter des thérapeutiques lourdes de suppléance.

Il était donc nécessaire de mettre au point un traitement permettant de réduire cette mortalité et de réduire l'importance des défaillances viscérales associées.

Mais les patients présentant un syndrome de type SIRS sont des patients dans un état d'affaiblissement important, et qui sont peu susceptibles de résister à des doses de sélénium considérées comme toxiques.

De ce fait, il n'était pas possible pour l'homme du métier d'extrapoler les résultats obtenus sur des patients présentant d'autres pathologies, aux patients présentant un syndrome de type SIRS.

La présente invention a montré qu'il était possible de réduire la mortalité et l'importance des défaillances viscérales notamment rénale, respiratoire, hématologique (coagulation), cardio-vasculaire, et neurologique relevant d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en utilisant des doses de sélénium importantes, au regard de celles  
5 généralement considérées comme toxiques par l'homme du métier.

Il a été ainsi montré que l'on obtenait une grande efficacité dans le traitement des syndromes de type SIRS en traitant les patients par un médicament contenant durant les premiers jours du traitement une forte  
10 dose de sélénium, puis en abaissant cette dose, dans la suite du traitement.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg, et préférentiellement 4 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique pour la fabrication d'un médicament pour le  
15 traitement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sévère, ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines.

Selon la présente invention on entend par syndrome de réponse inflammatoire systémique, ou SIRS, toute pathologie répondant à la  
20 définition donnée par BONE et al en 1992 lors de la conférence de normalisation de l'ACCP/SCCM (BONE et al, 1992, Chest, 101, 1644-1655).

De manière préférentielle, le médicament correspondant à une dose  
25 quotidienne de 2 à 40 mg, et préférentiellement de 4 à 40 mg, d'équivalent sélénium atomique est administré durant une courte période de temps, au début du traitement, la suite du traitement pouvant être mise en oeuvre avec des doses moins importantes de sélénium.

En conséquence, la présente invention a pour objet l'utilisation d'une  
30 molécule contenant du sélénium, pour le traitement du SIRS dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique au début du traitement, puis à une dose quotidienne de 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique environ dans la suite du traitement.

De manière préférentielle, un tel médicament est destiné au traitement des états de choc septique venant s'ajouter à des péritonites, des pneumopathies, des méningites ou des septicémies bactériennes.

Il est aussi destiné au traitement de manière générale de patients  
5 ayant une réaction immuno-inflammatoire sévère, liée à une pancréatite, une brûlure étendue, un polytraumatisme, une septicémie de quelque nature que ce soit notamment fungique ou virale, une intervention chirurgicale lourde, une intervention chirurgicale avec clampage (ischémie-reperfusion), un état de choc quelque soit son étiologie ou son type. Le patient peut en outre être  
10 atteint d'une hépatopathie alcoolique, une cirrhose, quelle que soit son origine d'une anorexie, d'une dénutrition, d'une malnutrition ou atteint du SIDA ou d'une pathologie inflammatoire chronique notamment intestinale et présenter une défaillance viscérale.

Selon un mode de mise en oeuvre préférentiel, le médicament est  
15 fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique durant le premier jour, et éventuellement le deuxième et le troisième jours du traitement.

De manière tout aussi avantageuse il est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique  
20 pendant de 1 à 20 jours, et préférentiellement de 1 à 10 jours durant la suite du traitement.

La molécule contenant du sélénium peut être toute molécule pharmacologiquement acceptable, et présentant notamment une toxicité faible. Elle peut être un sel de sélénium, tel qu'un sélénite ou un sélénate du  
25 sélénium minéral, un sélénium organique, tel qu'une sélénocystéine ou une sélénométhionine, des levures sélénées, ou des dérivés de synthèse chimique contenant une ou plusieurs atomes de sélénium. Elle est préférentiellement du sélénite de sodium.

De manière préférentielle, le médicament est mis sous une forme  
30 pharmaceutique injectable, perfusable ou à administration entérale. Il peut être mis néanmoins sous toute autre forme permettant l'administration de la molécule contenant du sélénium, et un traitement efficace du SIRS.

Ce médicament peut être administré par voie intraveineuse (parentérale), ou entérale.

Ce médicament est préférentiellement destiné à un traitement curatif ; il peut néanmoins être administré de manière préventive , en particulier avant une intervention chirurgicale lourde, notamment de chirurgie vasculaire, afin de limiter le stress oxydatif .

5        Un tel médicament ou composition pharmaceutique peut contenir, outre la molécule contenant du sélénium, des excipients pharmaceutiquement compatibles. Sous la forme d'une perfusion il peut comprendre entre environ 1,3 mg/l et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.

10        Un tel médicament peut comprendre, outre la molécule contenant du sélénium, de la vitamine C, de la vitamine E ou du zinc, ou toute autre molécule présentant une action anti-oxydante, et présentant une compatibilité pharmacologique avec la molécule contenant du sélénium. L'addition de ces vitamines ou de ce métal permet de potentialiser l'effet du  
15        sélénium .

A titre indicatif, un médicament, ou une composition pharmaceutique, peut présenter une quantité de vitamine C ou de vitamine E pour une dose quotidienne comprise entre 20 et 2000 mg.

20        Un médicament ou une composition pharmaceutique selon l'invention peut en outre contenir du zinc pour une dose quotidienne comprise entre 5 et 50 mg, ou tout autre oligo-élément essentiel.

La présente invention est illustrée, sans pour autant être limitée par les exemples qui suivent.

#### 25        **EXEMPLE 1**

Un patient de 51 ans, 75 kg , éthylique chronique sans antécédent de décompensation ictéroascitique, hémorragique ou encéphalopathique, est admis en réanimation en post opératoire d'une péritonite purulente  
30        généralisée sur perforation colique au décours d'une poussée de sigmoïdite diverticulaire.

Son état hémodynamique initial est conservé sous remplissage. Il est intubé-ventilé sous sédation avec une FiO<sub>2</sub>, un peu augmentée, à 50%. Il existe une insuffisance rénale modérée. Une antibiothérapie empirique  
35        adaptée a été débutée, antibiothérapie qui sera modifié à 48 heures au vue

des antibiogrammes. A 24 heures ses indices de gravité sont IGS II 29, APACHE II 17 et le SOFA score est à 5. Un jour après l'opération, le tableau s'aggrave rapidement avec installation d'un état de choc avec une acidose lactique à  $5\mu\text{mol/L}$  nécessitant la mise sous DOPAMINE puis rapidement  
5 sous NORADRENALINE jusqu'à 4 mg/h (soit  $0,9\mu\text{g/kg min}$ ). Il existe une aggravation de son état respiratoire nécessitant l'augmentation de la  $\text{FiO}_2$  en raison de l'installation d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRAA). Dès que la nécessité d'administration de NORADRENALINE a été ressentie un traitement par du sélénite de sodium  
10 en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium atomique sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium atomique pendant 10 jours.

Ce traitement a permis de limiter l'importance de cet état de choc  
15 vasoplégique, évitant de ce fait un décès précoce. De même ce traitement a permis de limiter l'importance des défaillances viscérales. L'évolution a été marquée par la survenue d'une insuffisance rénale à diurèse conservée, mais ne nécessitant pas de dialyse. Une ventilation à  $\text{FiO}_2$  70% a été très transitoirement nécessaire en raison d'un SDRAA rapidement résolutif.  
20 L'administration de NORADRENALINE a été progressivement arrêtée en trois jours. L'acidose lactique a rapidement régressée. Il n'est pas survenue de coagulation intravasculaire disséminée, le taux de plaquette est toujours resté supérieur à  $150\ 000$  plaquettes/ $\text{mm}^3$ . En post opératoire aucun épisode d'infection nosocomial ne sera constaté, en particulier il n'est pas de  
25 survenue de pneumopathie nosocomiale. Il n'est pas survenue non plus de complication abdominale. Ce patient a quitté la réanimation à 10 jours après l'opération.

Il est revu en consultation 3 mois après. Il a alors repris son activité professionnelle et son mode de vie habituel.

30 **EXEMPLE 2:**

Une patiente de 35 ans, dépressive, anorexique: 51 kg pour 1m 75 est admise pour un diagnostic de tentative de suicide médicamenteuse avec ingestion d'une grande quantité d'analgésique et de sédatifs. Le diagnostic  
35 est rapidement redressé pour une péritonite purulente généralisée par

perforation gastrique sur ulcère. Elle est transférée en réanimation en post-opératoire. Il existe d'emblée un état de choc nécessitant un remplissage et l'introduction de catécholamines par NORADRENALINE et DOBUTAMINE; acidose lactique à 6µmol/L. Une antibiothérapie à visé antibactérienne et antifongique est poursuivie. La diurèse est maintenue sous diurétiques. Une  
5 heure après le début de l'administration de NORADRENALINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg  
10 d'équivalent sélénium/j pendant 10 jours. A la 24ème heure la valeur de ses indices de gravité seront: IGS II à 44, APACHE II 35. Le SOFA score sera de 8.

L'évolution est favorable initialement avec régression de l'état de choc en 24 heures. Pas de défaillances viscérales importantes, reprise de la  
15 diurèse, (clearance de la créatinine à 40), ventilation en FiO<sub>2</sub> 60%, sans PEP (pression expiratoire positive), pas de trouble important de la coagulation en dehors d'un TP à 50%. Survenue de deux épisodes d'atélectasie nécessitant une fibroaspiration. Une alimentation entérale précoce a été instituée.

8 jours après l'opération on observe la persistance d'un écoulement  
20 purulent par les drains . Au scanner abdominal il existe une collection sous-hépatique, sans épanchement péritonéal libre. Une ponction sous scanner permettra de drainer cette collection. Mise en évidence à la bactériologie, sur du pus franc, de colonies d'Hafnia alvei et de Candida albicans; adaptation de l'antibiothérapie à l'antibiogramme.

25 12 jours après l'opération, une pneumopathie nosocomiale à Streptocoque alpha hémolytique survient (diagnostic par fibroscopie avec réalisation d'une brosse télescopique protégée et d'un lavage bronchoalvéolaire). Une antibiothérapie empirique à visée cocci gram positif est instaurée, puis adaptée à l'antibiogramme. L'extubation sera réalisée 20  
30 jours après l'opération. Une kinésithérapie prolongée sera nécessaire pour éviter une réintubation.

Cette patiente est transférée en centre de convalescence pour poursuite de la rénutrition au 35 ème jour . Elle est revue en consultation à 3 mois. On observe une reprise de poids, avec un poids de 56 kg. Une  
35 psychothérapie a été débutée.



### EXEMPLE 3

Un patient de 57 ans, présentant une intoxication alcool-tabagique importante (vin plus d'un litre par jour, tabac 2 paquets par jour), une BPCO insuffisance respiratoire chronique, une artérite des membres inférieurs stade II; et une altération de l'état général depuis plusieurs mois avec une toux productive, est transféré en réanimation après un court séjour en médecine. Il existe à son admission une détresse respiratoire nécessitant une intubation-ventilation de sauvetage. Les gaz du sang confirmeront l'acidose respiratoire majeure. Ce patient est fébrile. Il existe une hyperleucocytose à 24000 leucocytes dont 88% de polynucléaires. La tension est stable sous remplissage, toutefois on observe des marbrures des genoux. Il n'existe pas de trouble de la coagulation ni d'insuffisance rénale. A la 24ème heure l'IGS II est de 41, l'APACHE II de 26, et le SOFA score à 8. Les prélèvements pulmonaires par brosse télescopique protégée et lavage broncho-alvéolaire confirmeront le diagnostic de pneumopathie communautaire: 47% de cellules infectées, Haemophilus influenza  $\beta$ -lactamase négatif et streptocoque anginosus sauvage. Une bi-antibiothérapie a été instituée immédiatement qui s'avérera être efficace sur ces germes. Au scanner thoraco-abdominal, il existe une volumineuse collection liquidienne au sein du parenchyme pulmonaire de la base droite, semblant se fistuliser en pleural avec un pleurésie. Par ailleurs, le scanner abdominal constate l'existence d'un anévrisme thrombosée de l'aorte abdominal sous rénal.

L'évolution immédiate est marquée par l'aggravation rapide de son état respiratoire avec nécessité d'une ventilation en  $\text{FiO}_2$  100%, PEP8. Par ailleurs, un remplissage très important est nécessaire sous couvert de mesure de pression par cathétérisme droit. De la DOPAMINE doit être introduit à raison de 10  $\mu\text{g/kg/min}$ . Au bout de 8 heures d'administration de DOPAMINE, un traitement par du sélénite de sodium en administration continue a été débuté à raison de 4 mg d'équivalent sélénium sur les 24 premières heures, suivi d'une administration continue de sélénite de sodium à raison de 1 mg d'équivalent sélénium par jour pendant 10 jours.

Après augmentation de la DOPAMINE à 20  $\mu\text{g/kg min}$  et adjonction d'ADRENALINE à 1 mg/h, le tableau hémodynamique semble alors se

5

10

15

20

25

### REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une molécule contenant du sélénium, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère ou de tout état correspondant à une poussée aiguë sévère de pathologie inflammatoire faisant intervenir une exacerbation de sécrétion de cytokines.

2. Utilisation d'une molécule contenant du sélénium pour la fabrication d'un médicament pour le traitement du syndrome de réponse inflammatoire systémique, dans une quantité correspondant à une dose quotidienne de 2 à 40 mg environ d'équivalent sélénium atomique, au début du traitement, puis à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique dans la suite du traitement.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2 caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement des péritonites, des pneumopathies, des méningites et des septicémies bactériennes en état de choc septique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisée en ce que le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne de 2 et 40 mg environ d'équivalent sélénium atomique durant le premier jour et éventuellement le deuxième jour et le troisième jour du traitement.

5. Utilisation selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisée en ce que le médicament est fabriqué afin d'aboutir à une dose quotidienne d'environ 0,5 à 2 mg d'équivalent sélénium atomique pendant de 1 à 20 jours durant la suite du traitement.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la molécule contenant du sélénium est le sélénite de sodium.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que le médicament est sous une forme pharmaceutique injectable ou perfusable ou à administration entérale

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que le médicament contient de la vitamine C ou de la vitamine E.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que le médicament contient du zinc, ou tout autre oligo-élément essentiel.

10. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de molécule contenant du sélénium correspondant à une dose quotidienne d'environ 2 à 40 mg d'équivalent sélénium atomique, et des excipients pharmaceutiquement compatibles.

5        11. Composition selon la revendication 10 caractérisée en ce qu'elle contient de la vitamine E ou de la vitamine C.

12. Composition selon l'une des revendications 10 et 11 caractérisée en ce qu'elle contient du zinc.

10        13. Composition selon l'une des revendications 10 à 12 caractérisée en ce qu'elle est sous une forme injectable, perfusable ou entérale.

14. Composition selon l'une des revendications 10 à 13 caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une perfusion comprenant entre environ 1,3 et 800 mg d'équivalent sélénium atomique par litre.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 563572  
FR 9810889

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	ZIMMERMANN T ET AL: "Selensubstitution bei Sepsispatienten. Eine prospektiv randomisierte Studie." MED KLIN, SEP 15 1997, 92 SUPPL 3 P3-4, XP002105157 GERMANY * abrégé *	1-7
X	GARTNER R. ET AL: "SELENSUBSTITUTION BEI SEPSISPATIENTEN" MEDIZINISCHE KLINIK(MED. KLIN.), 92/SUPPL. 3 (12-14), XP002105158 Germany * abrégé *	1-7
X	BORNER J ET AL: "Selensubstitution bei schweren entzündlichen chirurgischen Krankheitsbildern sowie Verbrennungen und Verbrühungen im Kindesalter." MED KLIN, SEP 15 1997, 92 SUPPL 3 P17-9, XP002105159 GERMANY * abrégé *	1-7
X	WO 96 30007 A (CHILDRENS HOSP MEDICAL CENTER) 3 octobre 1996 * revendications *	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
8 juin 1999		Leherte, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)